



(51) МПК
A61B 18/02 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61B 18/02 (2019.05); A61N 5/10 (2019.05); A61K 31/282 (2019.05); A61K 31/505 (2019.05)

(21)(22) Заявка: 2018146711, 25.12.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 25.12.2018

Дата регистрации:
 18.12.2019

Приоритет(ы):

(22) Дата подачи заявки: 25.12.2018

(45) Опубликовано: 18.12.2019 Бюл. № 35

Адрес для переписки:

197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул.
 Ленинградская, 68, ФГБУ "НМИЦ онкологии
 им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, отдел
 планирования и координации научных
 исследований

(72) Автор(ы):

Раджабова Замира Ахмед-Гаджиевна (RU),
 Котов Максим Андреевич (RU),
 Артемьев Семен Сергеевич (RU),
 Гиршович Михаил Маркович (RU),
 Ткаченко Елена Викторовна (RU),
 Нажмудинов Рустам Асульдинович (RU)

(73) Патентообладатель(и):

Федеральное государственное бюджетное
 учреждение "Национальный медицинский
 исследовательский центр онкологии имени
 Н.Н. Петрова" Министерства
 здравоохранения Российской Федерации
 (RU)

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: RU 94041236 A1, 20.09.1996. RU
 2347591 C1, 27.02.2009. WO 2018106456 A1,
 14.06.2018. ДЖУМАЕВ М.Г.

Гиперфракционированная лучевая терапия
 больших местно-распространенным
 плоскоклеточным раком слизистой оболочки
 органов полости рта. Опухоли головы и шеи.
 2011, номер 2, стр. 27-31. GAGE A.A.
 Cryosurgery for oral and pharyngeal carcinoma.
 The (см. прод.)

(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ
 НОВООБРАЗОВАНИЙ ПОЛОСТИ РТА И РОТОГЛОТКИ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине, а именно к онкологии, и может быть использовано для лечения местно-распространенных злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки. Проводят криохирургическое воздействие жидким азотом с последующей химиолучевой терапией. При этом перед криохирургическим воздействием выполняют перевязку наружной сонной артерии на стороне локализации опухоли орофарингеальной зоны выше места отхождения верхней щитовидной

артерии. Жидкий азот подводят к опухоли пункционным способом при помощи криозондов с жидким азотом при температуре -198°C . Выполняют 2-3 цикла замораживания-оттаивания с экспозицией 5 минут. Количество и диаметр криозондов выбирают так, чтобы формирующиеся на концах криозондов ледяные сферы полностью соответствовали объему новообразования. Через 21 день после криохирургического воздействия в одновременном режиме проводят адьювантную

конформную дистанционную лучевую терапию на область криовоздействия в сочетании с химиотерапией платиносодержащими препаратами и 5-фторурацилом. Способ обеспечивает радикальную абляцию опухоли,

снижение инвазивности хирургического доступа, травматичности в отношении окружающих здоровых тканей за счёт сочетания криохирургического воздействия жидким азотом с химиолучевой терапией. 3 ил., 1 пр.

(56) (продолжение):

American Journal of Surgery. 1969, Volume 118, Issue 5, pp. 669-672.

RU 2709549 C1

RU 2709549 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61B 18/02 (2006.01)
A61N 5/10 (2006.01)
A61K 31/282 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61B 18/02 (2019.05); A61N 5/10 (2019.05); A61K 31/282 (2019.05); A61K 31/505 (2019.05)(21)(22) Application: **2018146711, 25.12.2018**(24) Effective date for property rights:
25.12.2018Registration date:
18.12.2019

Priority:

(22) Date of filing: **25.12.2018**(45) Date of publication: **18.12.2019 Bull. № 35**

Mail address:

197758, Sankt-Peterburg, pos. Pesochnyj, ul.
Leningradskaya, 68, FGBU "NMITS onkologii im.
N.N. Petrova" Minzdrava Rossii, otdel
planirovaniya i koordinatsii nauchnykh
issledovaniy

(72) Inventor(s):

**Radzhabova Zamira Akhmed-Gadzhievna (RU),
Kotov Maksim Andreevich (RU),
Artemev Semen Sergeevich (RU),
Girshovich Mikhail Markovich (RU),
Tkachenko Elena Viktorovna (RU),
Nazhmudinov Rustam Asuldinovich (RU)**

(73) Proprietor(s):

**Federalnoe gosudarstvennoe byudzhetnoe
uchrezhdenie "Natsionalnyj meditsinskij
issledovatel'skij tsentr onkologii imeni N.N.
Petrova" Ministerstva zdravookhraneniya
Rossijskoj Federatsii (RU)**

(54) METHOD OF TREATING LOCALLY ADVANCED MALIGNANT GROWTHS OF ORAL CAVITY AND OROPHARYNX

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention refers to medicine, namely to oncology, and can be used for treating locally advanced malignant growths of oral cavity and oropharynx. Cryosurgical exposure to liquid nitrogen followed by chemoradiation therapy. Before cryosurgical exposure, an external carotid artery is ligated on the side of the oropharyngeal tumor localization above the anterior thyroid artery. Liquid nitrogen is pumped to the tumor by cryoprobes with liquid nitrogen at -198 °C. Performing 2–3 cycles of freezing-thawing with exposure of 5 minutes. Number and diameter of cryoprobes are selected so that formed

at ends of cryoprobes ice spheres fully correspond to volume of new growth. 21 days after the cryosurgical exposure in the simultaneous mode, an adjuvant conformal remote radiation therapy is performed on the cryotherapy region in a combination with the chemotherapy with platinum-containing preparations and 5-fluorouracil.

EFFECT: method provides radical ablation of tumor, reduced invasiveness of surgical approach, traumatism in surrounding healthy tissues due to combination of cryosurgical exposure to liquid nitrogen with chemoradiation therapy.

1 cl, 3 dwg, 1 ex

Изобретение относится к медицине, к онкологии, и может применяться при лечении местно-распространенных злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки.

Лечение местно-распространенных злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки осуществляется с использованием комбинированного подхода, включающего выполнение хирургических операций и последующего химиолучевого лечения. Хирургическое лечение при местно-распространенных злокачественных опухолях полости рта и ротоглотки требует удаления опухоли в пределах здоровых тканей для достижения отрицательного края резекции, подтвержденного патоморфологически. При этом хирургические операции, выполненные открытым доступом, являются травмирующими, и обладают неудовлетворительными функциональными и косметическими результатами, а использование эндоскопических и роботических хирургических методик не позволяет удалять опухоли большого размера, а также требуют специального оборудования, и не подходит для этого вида опухолей.

К недостаткам вышеперечисленных методов относят их травматичность, неудовлетворительные функциональные и косметические результаты, снижение качества жизни, необходимость реконструктивно-пластических операций.

Известен способ лечения местно-распространенных злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки, включающий аппликационную криодеструкцию злокачественных опухолей слизистой оболочки полости рта (Шенталь В.В., Таболиновская Т.Д., Пустынский И.И. Практическая криохирургия. - М., 1995 г., стр. 19-21), при котором подведение жидкого азота к опухоли осуществляется аппликатором, смоченным физиологическим раствором для улучшения криофиксации. Этот способ является наиболее близким аналогом.

Недостатками данного способа является невозможность криоабляции опухолей большого объема и сложной топографии, а также преимущественно поверхностное воздействие.

Техническим результатом изобретения является повышение онкологических результатов комбинированного лечения (общая и безрецидивная выживаемость), снижение травматичности хирургического лечения, улучшение функциональных и косметических результатов операции, повышение качества жизни, а также улучшение локального контроля над заболеванием.

Указанный технический результат достигается в способе лечения местно-распространенных злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки, включающем криохирургическое воздействие жидким азотом, последующую химиолучевую терапию, в котором перед криохирургическим воздействием выполняют перевязку наружной сонной артерии на стороне локализации опухоли оротфарингеальной зоны выше места отхождения верхней щитовидной артерии, жидкий азот подводят к опухоли пункционным способом при помощи криозондов с жидким азотом при температуре -198°C , выполняют 2-3 цикла замораживания-оттаивания с экспозицией 5 минут, количество и диаметр криозондов выбирают таким образом, чтобы формирующиеся на концах криозондов ледяные шары полностью соответствовали объему новообразования, через 21 день после криохирургического воздействия в одновременном режиме проводят адьювантную конформную дистанционную лучевую терапию на область криовоздействия в сочетании с химиотерапией платиносодержащими препаратами и 5-фторурацилом.

Способ поясняется фиг. 1-3, где:

на фиг. 1 - магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с контрастированием, опухоль левой боковой поверхности свободной части языка;

на фиг. 2 - магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с контрастированием, опухоль левой боковой поверхности свободной части языка; стабилизация на фоне 2 курсов неоадьювантной полихимиотерапии;

на фиг. 3 - магнитно-резонансная томография мягких тканей шеи с контрастированием после лечения заявленным способом; данных за рецидив нет.

Способ осуществляют, например, следующим образом.

На первом этапе пациенту выполняют криохирургическую операцию под эндотрахеальным наркозом, интубацию осуществляют через нос. Выполняют хирургический доступ на шее к наружной сонной артерии на стороне локализации опухоли орофарингеальной зоны. Перевязку наружной сонной артерии выполняют выше места отхождения верхней щитовидной артерии. При помощи роторасширителя осуществляют доступ к новообразованию орофарингеальной зоны. Применяют криозонды двух диаметров 1.5 и 3.0 мм. Для облегчения введения криозондов в опухоль выполняют предварительное рассечение поверхности опухоли скальпелем, при этом размер разреза соответствует диаметру вводимого в опухоль криозонда. Осуществляют введение первого криозонда в опухоль и выполняют его криофиксацию, осуществляемую кратковременной подачей в криозонд жидкого азота в течение 10-15 минут с целью охлаждения последнего до температуры криогенного диапазона. Аналогично устанавливают остальные зонды с учетом полного охвата опухолевого объема ледяными сферами, формирующимися на концах криозондов. После установки криозондов в опухоль осуществляют подачу жидкого азота при помощи медицинской криотерапевтической системы до достижения времени экспозиции 5 минут с мониторингом формирования ледяной сферы при помощи ультразвукового датчика и достижения температуры криогенного диапазона при помощи контактных термодатчиков. По истечении времени экспозиции осуществляют пассивное оттаивание опухолевой ткани. Аналогично проводят повторные циклы «замораживания-оттаивания», количество которых определяется объемом опухоли (2-3). После окончания процедуры криозонды удаляют, полость рта тампонируют марлевым тампоном, смоченным раствором антисептика. Через 21 день после проведения криохирургической операции пациенту проводят курс дистанционной конформной лучевой терапии в суммарной дозе 66 Гр и разовой дозе 2 Гр с проведением сеансов лучевой терапии по схеме 5 сеансов в неделю с одновременным проведением двух циклов полихимиотерапии продолжительностью 5 суток и интервалом между курсами 21 сутки с использованием платиносодержащих препаратов (цисплатин в дозе 75 мг/м^2 или карбоплатинAUC5) и 5-фторурацила в дозе 750 мг/м^2 .

Способ подтверждается следующим клиническим примером.

Пациентка М., 46 лет. Диагноз: Са боковой поверхности языка слева сT2N0M0 (фиг. 1). 05.05.2016 - морфологическая верификация опухолевого процесса: умеренно-дифференцированный плоскоклеточный ороговевающий рак.

С 06.2016 г. по 07.2016 г. проведено 2 курса полихимиотерапии по схеме PF (цисплатин 100 мг/м^2 + 5-фторурацил 1000 мг/м^2) в неоадьювантном режиме. По данным магнитно-резонансной томографии после проведения двух циклов полихимиотерапии отмечена стабилизация опухолевого процесса (Фиг 2).

06.09.2016 г. пациентке выполнили оперативное лечение заявляемым способом в объеме пункционной криодеструкции опухоли левой боковой поверхности языка и селективную шейную лимфодиссекцию слева (уровни ПА, ПВ и ПП). Для осуществления пункционной криодеструкции выполнена перевязка наружной сонной артерии выше

места отхождения верхней щитовидной артерии. При помощи роторасширителя осуществлен доступ к новообразованию орофарингеальной зоны. Применяли криозонды двух диаметров 1.5 и 3.0 мм. Перед введением зонда осуществляли разрез, соответствующий его диаметру. Криофиксацию зондов осуществляли кратковременной подачей в криозонд жидкого азота в течение 15 минут. Было установлено 2 зонда диаметром 1,5 мм и 1 зонд диаметром 3.0 мм с учетом полного охвата опухолевого объема ледяными сферами, формирующихся на концах криозондов. После установки криозондов в опухоль осуществлялась подача жидкого азота при помощи медицинской криотерапевтической системы до достижения времени экспозиции 5 минут. По истечении времени экспозиции осуществлялось пассивное оттаивание опухолевой ткани. Для уменьшения объема опухоли аналогично было проведено 3 повторных цикла «замораживания-оттаивания».

Через 21 день (10.2016 г. - 12.2016) пациентке проведен курс адьювантной конформной дистанционной лучевой терапией в суммарной дозе 66 Грей (разовая доза облучения составляла 2 Грея, режим облучения - 5 дней в неделю) с одновременным проведением 2 циклов полихимиотерапии по схеме PF (цисплатин 75 мг/м^2 + 5-фторурацил 750 мг/м^2) с интервалами между циклами 21 день. По данным магнитно-резонансной томографии данных за рецидив опухоли нет.

01.2017-02.2017 года пациентке проведено 2 курса полихимиотерапии по схеме PF (цисплатин 100 мг/м^2 + 5-фторурацил 1000 мг/м^2) в адьювантном режиме.

По данным магнитно-резонансной томографии от 01.2018 (Фиг 3) данных за рецидив опухоли нет.

В период с 2016 по 2018 г. по данной методике подверглись лечению 9 пациентов с диагнозом плоскоклеточного рака свободной части языка. Из них 3 мужчин и 6 женщин. Средний возраст пациентов составил 55,53 года. I стадия заболевания (сT1N0M0) - 2; II стадия заболевания (сT2N0M0) - 3 человека; III стадия заболевания (сT1-3N1M0) - 4 человека. Средний объем опухоли составил $32,7 \text{ мм}^3$. Минимальный период наблюдения составил 6 месяцев, максимальный 2,8 лет. Данных за рецидив заболевания нет.

Преимуществами заявленного способа является возможность выполнения радикальной абляции опухоли, снижение инвазивности хирургического доступа, травматичности в отношении окружающих здоровых тканей, улучшение косметических, функциональных результатов, достижение локального контроля заболевания и повышение качества жизни.

(57) Формула изобретения

Способ лечения местно-распространенных злокачественных новообразований полости рта и ротоглотки, включающий криохирургическое воздействие жидким азотом, последующую химиолучевую терапию, отличающийся тем, что перед криохирургическим воздействием выполняют перевязку наружной сонной артерии на стороне локализации опухоли орофарингеальной зоны выше места отхождения верхней щитовидной артерии, жидкий азот подводят к опухоли пункционным способом при помощи криозондов с жидким азотом при температуре -198°C , выполняют 2-3 цикла замораживания-оттаивания с экспозицией 5 минут, количество и диаметр криозондов выбирают так, чтобы формирующиеся на концах криозондов ледяные сферы полностью соответствовали объему новообразования, через 21 день после криохирургического воздействия в одновременном режиме проводят адьювантную конформную дистанционную лучевую терапию на область криовоздействия в сочетании с

химиотерапией платиносодержащими препаратами и 5-фторурацилом.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

1

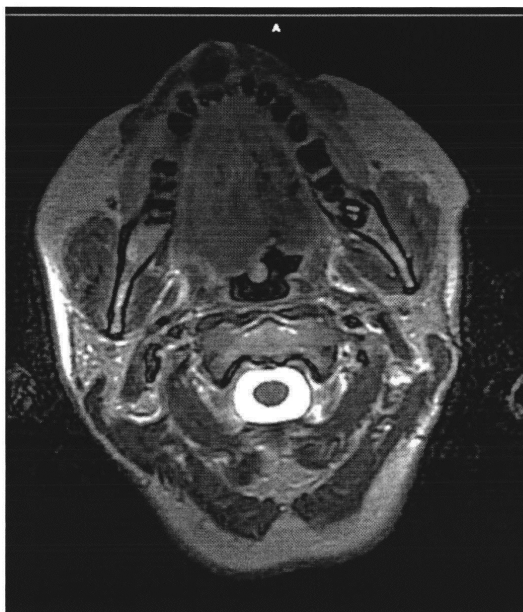


Фиг.1



Фиг.2

2



Фиг. 3